

## **КРАТКИЙ ОЧЕРК НОВЫХ И НОВЕЙШИХ ДОСТИЖЕНИЙ В ИЗУЧЕНИИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ (РАС)**

*Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Родионов В.Я., Мацуганова Т.Н.  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»*

Прошло более 100 лет с момента открытия ренина Р. Тигершtedтом и П. Бергманом, пока не была общепризнана его способность повышать артериальное давление и участвовать в развитии артериальной гипертензии. Разработка проблемы физиологии и патофизиологии РАС в Белоруссии началась в 1962 году на кафедре патофизиологии Витебского государственного медицинского института. Уже к началу 70-х годов прошлого века было опубликовано поистине громадное количество научных работ, посвященных РАС. Знания о биохимии, физиологии и патофизиологии РАС позволили представить эту систему в форме «классической РАС», в состав которой входят ренин, субстрат ренина (ангиотензиноген), субстрат ангиотензинов (ангиотензин I), «ангиотензин-конвертирующий фермент» (АКЭ или АПФ, ACE), превращающий ангиотензин I (AI) в ангиотензин II (АП) и пептиды, производные ангиотензинов, ангиотензиногеназы, разрушающие ангиотензины, альтернативные ферменты, способные образовывать ангиотензины прямым действием на ангиотензиноген, так называемые ангиотензиногеназы; и, наконец, рецепторы ангиотензинов. На

основе этих научных представлений получены многочисленные фармацевтические препараты, в том числе и первый пероральный блокатор ангиотензиновых рецепторов AT1R *лозартан*. Дальнейшее развитие исследований природы PAC увенчалось новыми и новейшими открытиями. Одно из таких открытий было сделано в нашей лаборатории – установление ранее неизвестного *явления существования функциональных взаимосвязей PAC с системами свертывания крови, фибринолиза, комплемента и с динамическими свойствами тромбоцитов.*

В настоящее время доказано существование не только генерализованно действующей системы PAC, запускаемой почечным ренином, но и тканевая (местная) система образования ангиотензинов. Открыты рецепторы AT1R для AI и AT2R (для ангиотензина II и ангиотензина III), IRAP (для ангиотензина IV), Mas (для ангиотензина 1-7), RPR (для проренина/ренина). Сформировалось представление об эндокринном, паракринном и интракринном (аутокринном) действии PAC. Описана биологическая активность не только ангиотензина III (AIII), но AIV и A1-7. Ангиотензин 1-7 (гептапептид) играет важную роль в механизмах противовеса действию AII. Открыт «АКЭ2 или ACE2», который превращает AI в нонапептид (A1-9), а AII – в гептапептид ангиотензин 1-7. A1-7 может образоваться также из A1-9 под действием нейтральной эндопептидазы (NEP) и АКЭ, а под действием NEP прямо из ангиотензина I. Биологические эффекты A1-7 опосредствуются Mas-протоонкогеном (пептидный рецептор). Связь с этим рецептором приводит к вазодилатации, препятствует гипертрофии, фиброзу и тромбозу. Описаны новейшие функции, опосредствованные ангиотензиновыми рецепторами I типа, AT1R: вазоконстрикция, выброс АДГ, стимуляция симпатической нервной системы, высвобождение альдостерона, побуждение к клеточной пролиферации и гипертрофии сосудистой стенки и миокарда, к фиброзу и окислительному стрессу. Инфузия AI снижает содержание адипонектина в плазме. Адипонектин, скорее всего через AT1R действует как сенситизатор инсулина. При сниженном образовании адипонектина AII может нарушать толерантность глюкозы. Как впервые установлено в нашей лаборатории, AII активирует систему свертывания крови, динамические свойства тромбоцитов, выброс 3-го фактора тромбоцитов и серотонина, стимулирует систему фибринолиза (плазминоген-плазминовую систему) и систему комплемента. AII индуцирует и потенцирует изменения формы тромбоцитов у человека. В результате создаются условия, способствующие тромбозу и воспалительным реакциям. Через AT2R AII вызывает не вазоконстрикторное, а вазодилаторное действие, освобождение NO, ингибирование пролиферации и гипертрофии (роста) клеток и тканей. Стимуляция AT2R в мозгу вызывает нейротрофные эффекты. Усиленная экспрессия AT2R в перинишемической зоне при ишемии мозга расценивается как протективная ангиошемическая реакция. Экспериментально показано, что не AII, но AIII индуцирует натриурез, опосредствуя это действие через AT2R. Введение ингибитора аминокпептидазы N усиливает этот эффект. Сделан вывод о возможности применения ингибиторов аминокпептидазы в лечении артериальной гипертензии и кардиальной недостаточности. Кстати, аминокпептидаза N и аминокпептидаза A играют важную роль в регуляции содержания AII и AIII в мозгу. В настоящее время разрабатываются методы фармакологического воздействия на эти энзимы. AIII под действием

аминопептидазы M превращается в AIV Связываясь с рецептором IRAP (аминопептидазные рецепторы, регулируемые инсулином), AIV побуждает к вазодилатации, к гипертрофии и к активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, что завершается усиленной экспрессией ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1), интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  IRAP можно рассматривать как ангиотензиновый рецептор 4 типа (AT4). Предполагают, что AIV играет важную роль в процессах регуляции роста миокардиальных фибробластов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов; в познавательной деятельности мозга, метаболизма в почках, а также в развитии воспаления и некоторых форм кардиоваскулярной патологии. Относительно недавно открыт и клонирован «ангиотензин-превращающий энзим 2» (АПЭ2), основным продуктом которого является A1-7 Сосудистый эндотелий сердца, почек, аорты, яичек и гипоталамуса богат содержанием АПЭ2. Имеются сообщения, что АПЭ2 при тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме может быть рецептором для коронавируса.

**Проренин/рениновый рецептор.** В 2002 году Ж. Нгуен и соавт. из центра INSERM (Франция) открыли рецепторы к проренину и ренину (RPR) и их клонировали. Изучены два RPR: М6Р/рецептор инсулиноподобного фактора роста и специфический рениновый рецептор Экспрессия RPR наиболее интенсивно выражена в сердце, мозгу и плаценте Связь RPR с проренином вызывает активацию ренина, а также стимулирует протеинкиназы, активируемые митогеном, р44/42 и TGF- $\beta$ . При этом усиливается сократимость миокарда, стимулируется его гипертрофия и фиброз. Спустя 25 лет после нашего открытия функциональной взаимосвязи PAC с системой свертывания крови и фибринолиза Ж. Нгуен и соавт (1996) установили, что ренин прямо усиливает синтез ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) независимо от генерации АП. Через RPR проренин и ренин в мезангиальных клетках вызывают эффекты, не зависящие от образования АП. Кроме активации синтеза PAI-1 усиливается синтез фибронектина и коллагена I типа В кардиомиоцитах проренин и ренин активируют р38 MAPK (активируемая митогеном протеинкиназа) и фосфорилирует белок теплового шока HSP27. Сегмент проренина, содержит пентапептид, который назвали «рукояткой» этого энзима Основываясь на этом, пытаются (и безуспешно) синтезировать антагонисты, имитирующие эту структуру и подавляющие эффекты ренина Об этом мы упоминали еще в 1999 году, рассматривая PAC как объект фармакологического воздействия В частности, мы называли такие ингибиторы ренина, вводимые перорально, как эналькирен, занкирен, ремикирен, ципрокирен. На этом пути наиболее перспективным считается *алискирен*. Исследования *альтернативных путей образования АП* позволили установить, что *химаз*, энзим, встроенный в макромолекулярный комплекс с гепариновым протеогликаном, который располагается в секреторных гранулах мастоцитов, превращает AI в АП. Перспективна разработка методов ингибирования химазы для терапии кардиоваскулярной патологии.